人工 DNA を用いた精密金属配列

金属イオンを自在に並べるためには、それらを取り囲む配位子の精密な分子設計が必要である。筆者らは、「数」と「配列」の情報をもつ生体高分子の構造特性を活かして金属イオンの並び方を制御できる、新しいメタロポリマー合成法の確立を目指している。本稿では、核酸塩基を金属配位子に置き換えた人工 DNA の分子設計と、それを用いた金属イオンの精密配列法について述べる。

塩谷 光彦

1. はじめに

周期表に並んでいるさまざまな金属元素は、それぞれ固有の化学的性質をもつ。これらを金属錯体の形で精密に配列化する方法は、近年、多核金属錯体の機能化や特異空間の構築などに関連して大きな関心を集めている。金属錯体は、金属イオンと配位子のあらゆる組合せで合成でき、金属イオンの特性と配位子の立体および電子的効果が協同的に働く。また、化学修飾が可能な有機配位子を用いれば、多様な金属イオンとの組合せは無限であり、金属錯体の物性、反応性、機能の精密制御が可能である。このように、金属錯体は柔軟な設計が可能な魅力的な分子群である。

金属錯体を複数含むメタロオリゴマーあるいはポリマーは、とくに金属イオン間に直接的あるいは間接的に（すなわち架橋配位子を介して）有効な相互作用がある場合、複合電子系としての機能（例、分子電線、分子磁性体）が期待される。これらを合成的観点から見ると、2つの方法がある。1つは、ビルディングブロックとなる金属錯体を非共有結合的に集積化する、すなわち、配位結合、金属間結合、水素結合、電荷間相互作用、 $d-\pi$ 、 $\pi-\pi$ 相互作用、ファンデルワールス力などを介してオリゴマーやポリマーをつくる方法である。この方法では、環状構造をとらない限り、1分子中の金属数を制御することは困難である。もう1つは、ビルディングブロックの有機配位子部分を共有結合で高分子化し、その配位高分子の主鎖や側鎖に金属錯体を導

入する方法である。この方法も、配位高分子に分子量分布がある限り、金属数は定まらない。ある機能を得るために高分子のサイズが均一のほうが良いかどうかは別として、1分子中に定まった数の金属イオンを導入する合成法、さらには、多種類の金属イオンを自在に配列化するための一般性の高い手法を確立することは、メタロポリマーの精密機能化を実現するための重要課題である。

筆者らは近年、「数」と「配列」の情報をもつ鋳型分子を用いた精密金属配列に挑戦している。金属錯体は、(1) 結合・解離平衡の熱力学や速度論、(2) 配位構造、(3) 酸化還元性、磁性、光応答・反応性、ルイス酸性など、構造、反応性、物性の面で多様性をもつ。このような金属錯体を配列化することによって、配列様式に特異な構造や場の構築、電子やエネルギーの移動方向や量の制御、異種金属間のコミュニケーションになどが可能になるであろう。本稿では、核酸塩基を金属配位子に変換した人工 DNA の分子設計について述べ、金属イオンをどのように二重らせん構造の中心に配列するかについて、解説する。

2. 「数」と「配列」の情報をもつ生体高分子

核酸、タンパク質などの生体高分子は、ビルディングブロックであるヌクレオチド、アミノ酸が共有結合的に連結することにより、これらの数や配列に対応した構造と機能を発現している。筆者らは、これらの個々のビルディングブロックに金属配位子を導入すれば、生体高分子特有の会合あるいは折りたたみ構造を利用した金属配列ができると考えた。とくに、多様な塩基配列に対して同様の二重らせん構造をとりうる DNA は、他の生体高分子より、分子設計における構造予測が容易であると判断した。

DNA は、核酸塩基とリボースからなるヌクレオシドが、リン酸ジエステル結合でつながった鎖状高分子である。

SHIONOYA, Mitsuhiro 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 (113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)・教授、薬学博士。1986年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退。専門は生物無機化学、超分子化学。

Precisely Controlled Metal Assembly Using Artificial DNA

図1 生物に見られる DNA の水素結合型塩基対 (T-A) と人工的につくった DNA の金属錯体型塩基対 (H-H).

Watson-Crick が発見した DNA 二重らせんは、高い分子認識能をもった異種核酸塩基間 (アデニン (A)-チミン (T) とグアニン (G)-シトシン (C)) の水素結合により 2 本の鎖が会合したものである。DNA が人工ビルディングブロックの精密配列化に適している理由は、このような階層的構造特性と、十分に確立された DNA の有機合成法にある。

筆者らは、DNA の核酸塩基を金属配位子型塩基に置き換えることにより、水素結合の代わりに、配位結合による塩基対ができると考えた。すなわち、金属イオンが、両鎖の金属配位子型塩基に挟み込まれる形で、二重らせん軸に沿って並ぶことを期待した。最初の金属錯体型塩基対として、配位子は平面型二座配位子である *o*-フェニレンジアミン、金属イオンは平面四角型のジオメトリを好むパラジウム(II) イオンを用いた¹⁾。この分子設計は、金属錯体型塩基対の構造が、平面構造をもつ通常の塩基対の構造から大きくかけ離れないことを基本方針とした。DNA の主骨格はポリアニオンであるため、金属イオンと配位子によって DNA 内に生ずる電荷の正負や数についても考慮し、これまでに数種類の人工塩基対を設計・合成した。

3. 金属錯体型塩基対は DNA 高次構造を安定化する

DNA 二重らせんは、温度上昇とともに塩基対間の水素結合が切れて、2 本の鎖へ解離する。もし、この水素結合型塩基対を金属錯体型塩基対に置き換えると、DNA の高次構造の安定性はどのような影響を受けるだろうか？ たとえば、核酸塩基としてヒドロキシピリドン (H) をもつヌクレオシドは、銅(II) イオンと安定な平面型塩基対 (H-Cu²⁺-H) を形成する。そこで、H-H 塩基対を中央に 1 カ所もつ 15 量体の二重鎖 DNA を合成し、二重らせんから一本鎖への解離温度 (融解温度) に対する銅(II) イオンの添加効果を調べた²⁾ (図 2 左)。その結果、H-H 塩基対に対して等量の銅(II) イオンを加えると、融解温度は著しく上昇した。一方、H-H 塩基対を A-T 塩基対に置き換えた同長のオリゴヌクレオチドの融解温度は、銅(II) イオンを添加しても変化しなかった。このように、金属錯体型塩基対の形成が DNA 二重鎖構造の安定性に著しい効果をもつことがわかった。また、ヒドロキシピリドン型ヌクレオシドの銅 (II) 錯体は、このような希薄な濃度条件下ではほとんど解離していることから、上記の H-Cu²⁺-H は、二重鎖の内部で安定化されていると言える。

金属錯体型塩基対の導入による DNA の安定化効果は、ピリジン (P) 型ヌクレオシドの場合にも見られた。ピリジン塩基対を中央に 1 カ所もつ oligo(dT) と oligo(dA) から三重鎖 DNA の oligo(dT)·dA-dT) を合成し、銀(I) イオンの添加効果を調べたところ、二重鎖の場合と同様、三重鎖構造が安定化されることがわかった³⁾ (図 2 右)。

4. 人工 DNA による精密金属配列

次に、ヒドロキシピリドン (H) 型ヌクレオシドを系統的

図2 金属錯体型塩基対の導入による DNA の高次構造安定化: ヒドロキシピリドン-銅 (II) 錯体を塩基対として導入した二重鎖 DNA (左) とピリジン-銀(I) 錯体を塩基トリプレットとして導入した三重鎖 DNA (右)。

図3 金属錯体型人工 DNA の合成スキーム.

に配列した自己相補的な二重鎖 DNA, $d(5'-GH_nC-3')_2 (n=1\sim 5)$ を合成し, 二重鎖内に銅(II)イオンを配列化した^{4)~6)}。図3は, ヌクレオシドから $d(5'-GH_5C-3')_2 \cdot 5Cu^{2+}$ への合成スキームを示した。ヌクレオシドをホスホロアミダイト体に誘導したのち, DNA 自動合成機でオリゴヌクレオチドを合成し, あとは銅(II)イオンを混ぜるだけで自発的かつ定量的に五核銅(II)錯体ができる。この錯体の構造確認は, 吸収スペクトル変化や質量分析などによって行った。また, 円二色性スペクトル測定により, これら $d(5'-GH_nC-3')_2 \cdot nCu^{2+} (n=1\sim 5)$ は天然 DNA と同様に, 右巻き二重らせん構造をとっていることがわかった。興味深いことに, n の値を変えても, シグナルピークのシフトはほとんど見られず, 鎖長が延びてもある一定の構造モチーフが繰り返されていることが推測された。さらに $n=2\sim 5$ の場合, 銅(II)イオンがらせん軸に沿って約 3.7 Å の間隔で並んでいることが, 電子スピン共鳴スペクトルの測定により証明された。集積化した銅(II)イオンは, お互いに強磁性的なスピンスピン相互作用を示すこともわかった。図4に, $d(5'-GH_5C-3')_2 \cdot 5Cu^{2+}$ の推定構造を示した。

5. 今後の展望

金属イオンの数と配列の情報をインプットした人工 DNA は, 金属イオンを100%の収率で設計どおりに配列化することを可能にした。原理的には, さらに鎖長を伸ばしたり, 複数の異なる金属配位子型塩基を導入することによりヘテロな金属配列も可能になるであろう。多種, 多数の金属イオンを精密配列化したメタロポリマーの一般性の高い合成法の確立は, 早期の実現が望まれる。本研究は, 情報をつかさどる生体高分子が, 化学修飾を施すことにより, 金属の精密配列のための優れた鋳型になることを示した。

図4 5個の銅(II)イオンが二重らせん軸上にひも状に並んだ人工 DNA の推定構造。

原子や分子の数や配列の情報をもつ鋳型分子, いわゆる「プログラム分子」をつくる上で強く望まれることは, これらの情報を化学的に自在に変換できることである。自在な金属配列の実現性は, 有機配位子の設計と合成に大きく依存している。筆者は, 「多次元・非対称・動的」配列を基本軸とした原子・分子の配列プログラミング法を確立し, 「プログラム分子」による化学機能の自在制御を目指している。

文 献

- 1) K. Tanaka, M. Shionoya: *J. Org. Chem.*, **64**, 5002 (1999)
- 2) K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shiro, M. Shionoya: *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12494 (2002)
- 3) K. Tanaka, Y. Yamada, M. Shionoya: *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8802 (2002)
- 4) K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shionoya: *Science*, **299**, 1212 (2003)
- 5) M. Shionoya, K. Tanaka: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **8**, 592 (2004)
- 6) 田中健太郎, 塩谷光彦: 有機合成化学協会誌, **62**, 508 (2004)